

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 16.06.97.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.12.98 Bulletin 98/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : RHONE MERIEUX SOCIETE PAR
ACTIONS SIMPLIFIEE — FR.

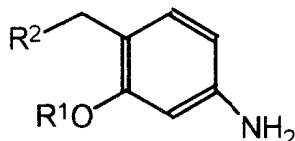
72 Inventeur(s) : GALLO ROGER, GOZARD JEAN
PIERRE, TRIPPITELLI SOPHIE, ROSSI PIETRO
PAOLO, PORTIOLI ROBERTO et VECCHIO EMILIO.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

54 PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES DE TYPE 4-(ALKYL)-3- ALCOXY-ANILINES.

57 La présente invention concerne un procédé de prépa- des 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques.
ration d'un composé de formule (I) suivante



dans laquelle

- R¹ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en
C₁-C₁₀, un groupe aralkyle dans lequel la partie alkyle est li-
néaire et comprend de 1 à 3 atomes de carbone et la partie
aryle est choisie parmi les groupes phényle, substitués ou
non, notamment par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁
à C₃, par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou
plusieurs radicaux nitro

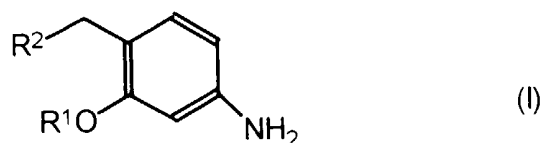
- R² représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié en
C₁-C₁₆.

Les composés de formules (I) sont des intermédiaires
de synthèse utiles notamment pour la préparation de déri-
vés de quinoléine ou de quinolone tels que les esters d'aci-



La présente invention concerne un procédé de préparation de composés de type 4-(alkyl)-3-alcoxy-anilines à partir du métaaminophénol

D'une manière plus précise, elle a trait à la synthèse d'anilines di-substituées répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

– R¹ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₀ ; un
 10 groupe aralkyle dans lequel la partie alkyle est linéaire et comprend de 1 à 3 atomes de carbone et la partie aryle est choisie parmi les groupes phényle, substitués ou non, notamment par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₃, par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux nitro.

– R² représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₆

15 Les composés de formule (I) sont connus et constituent des intermédiaires de synthèse très intéressants qui peuvent notamment être condensés avec des composés de type alkoxyalkylidènemalonate puis cyclisés pour conduire à des dérivés de quinoléine ou de quinolone, très utilisés dans le domaine de la santé humaine et dans celui de la santé animale.

20 Parmi ces dérivés, on peut citer les esters d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques tels que le Méthylbenzoquate (ester méthylique de l'acide 7-benzyloxy-6-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléine carboxylique) qui servent, dans le domaine de la santé animale, notamment d'anticoccidiens, employés dans la nourriture des volailles en batteries.

25 On connaît le brevet français n° 1 487 336 (ICI Ltd) qui décrit la préparation de dérivés de quinoléine du type ester d'acide 7-alcoxy-4-hydroxy-3-quinoléine carboxylique, à partir de 3-acétylaminophénol

30 Cette synthèse comprend la réaction d'une aniline convenablement substituée en position 3 et éventuellement en position 4 par rapport à la fonction amine placée sur le cycle, avec un dérivé du type alcoxyméthylènemalonate puis la cyclisation à chaud du produit résultant.

Selon ce document, l'aniline substituée désirée est obtenue par O-alkylation de la fonction hydroxyle du 3-acétylaminophénol à l'aide d'un halogénure allylique, transposition pour conduire au 3-hydroxyacétanilide 4-substitué

correspondant puis nouvelle O-substitution de la fonction hydroxyle à l'aide d'un halogénure approprié et enfin libération de la fonction amine par hydrolyse.

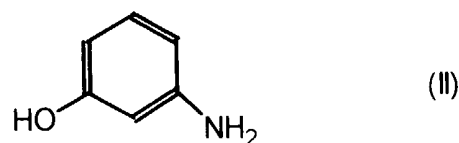
Cette synthèse fait intervenir un nombre important d'étapes dont certaines ne sont pas sélectives et conduisent à des isomères ou sous-produits qu'il faut séparer.

L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé de synthèse d'anilines disubstituées qui soit simple et relativement peu coûteux, comportant notamment un nombre restreint d'opérations.

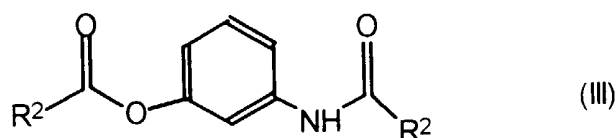
Un autre objectif de l'invention est de fournir un tel procédé conduisant aux produits désirés avec de meilleurs rendements et facile à mettre en oeuvre d'un point de vue industriel.

A cette fin, l'invention a pour objet de fournir un procédé de préparation de composés de formule (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

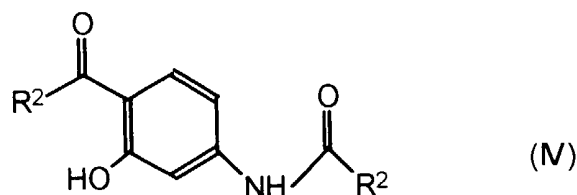
1) acyler la fonction amine et la fonction hydroxyle du métaaminophénol de formule (II) suivante :



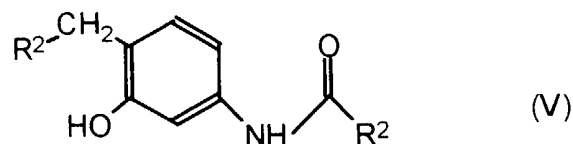
à l'aide du même réactif d'acylation dérivé du groupe $R^2C=O$, en une seule étape, pour former un composé de formule (III) :



2) réaliser une réaction de transposition de Fries en chauffant le composé (III) résultant en présence d'un catalyseur de type Friedel et Crafts pour former le composé (IV) suivant :



3) réduire sélectivement la fonction carbonyle en position 4 du composé (IV) obtenu, pour former le composé (V) suivant :



4) O-alkyler la fonction hydroxyle et déprotéger par hydrolyse en milieu basique la fonction amine du composé (V) pour conduire au composé (I) désiré.

Les inventeurs ont maintenant trouvé que l'on pouvait améliorer cette voie de synthèse et augmenter le rendement global grâce au procédé ci-dessus.

L'invention est décrite plus en détail dans ce qui suit.

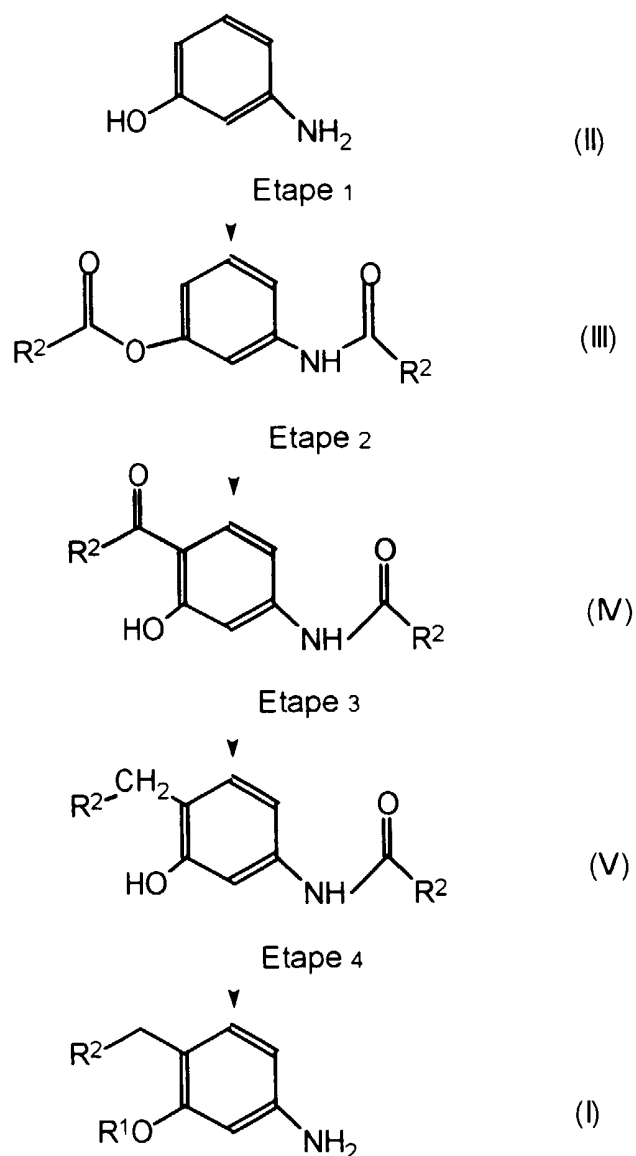
Elle fournit un procédé de préparation de composés de formule (I) à partir du métaaminophénol (II).

Selon l'invention, le groupe R^1 est de préférence choisi parmi les groupes alkyle, linéaire ou ramifié, ou aralkyle tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, cyclopropylméthylène, 3-phénylpropyle, p-méthylbenzyle, p-chlorobenzyle, o-chlorobenzyle, o,p-dichlorobenzyle, p-nitrobenzyle, décyle et représente plus préférentiellement encore le groupe benzyle.

Le groupe R^2 représente de préférence un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, pentyle, 1-éthylpropyle, hexyle et représente plus préférentiellement encore le groupe n-propyle.

Le procédé selon l'invention est schématisé ci-après :

SCHEMA DE SYNTHESE

Etape 1.

Dans cette étape, on protège la fonction amine et on acyle la fonction hydroxyle du métaaminophénol par le même réactif d'acylation dont le groupe acyle ($R^2C=O$) possède le même nombre d'atomes de carbone que celui du groupement alkyle à introduire en position 4.

Le réactif acylant est avantageusement un anhydride de formule $(R^2C=O)_2O$. Dans ce cas, R^2 représente avantageusement un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_6 .

Il est utilisé en quantité au moins stoechiométrique et de préférence en une quantité d'au moins deux équivalents, souvent autour de 2,2 équivalents.

Un chlorure d'acide carboxylique (R^2COCl) peut également être utilisé.

Il convient, en général, de faire réagir le métaaminophénol avec le réactif d'acylation avec des temps de réaction situés entre 1 et 2 heures et avec des températures assez élevées comprises généralement entre 100°C et 200°C, de préférence à la température d'ébullition du solvant de réaction.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le solvant de la réaction est constitué par le réactif acylant lui-même associé à l'acide carboxylique correspondant.

Etape 2 :

On provoque un réarrangement de l'ester phénolique (III) formé au cours de la première étape, en le chauffant en présence d'un catalyseur de type Friedel et Crafts. On réalise ainsi une réaction de transposition de Fries.

Cette réaction conduit normalement à des ortho et para acylphénols mais dans le cas d'un aminophénol doublement acylé, on observe que la position en ortho de l'atome d'oxygène (en para de l'atome d'azote) est favorisée grâce à l'effet stérique du groupe acyle fixé sur l'azote.

Cette régiosélectivité en faveur de la position 4 est d'autant plus forte que le groupe $-C(=O)R^2$ fixé sur l'azote est plus volumineux.

Le catalyseur est de préférence du chlorure d'aluminium $AlCl_3$. On utilise avantageusement deux équivalents de catalyseur par rapport au métaaminophénol.

On peut utiliser pour cette réaction un solvant employé habituellement pour les réactions de Fries et les acylations de Friedel et Crafts comme le nitrobenzène, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le chlorobenzène et le dichlorobenzène, de préférence le dichlorobenzène.

Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé pour conduire au composé (IV).

Etape 3 :

Cette étape consiste à réaliser une réduction du groupe acyle en position 4 du composé (IV).

La réaction de réduction est avantageusement effectuée par hydrogénation en présence d'un catalyseur industriel, notamment de type palladium sur charbon.

Pour la mise en oeuvre de cette réaction, on utilise une pression de dihydrogène comprise entre 4 et 20 bars, de préférence de l'ordre de 12 bars.

Comme catalyseur, on utilise de préférence, du palladium sur charbon à des taux qui correspondent à ceux utilisés habituellement dans les procédés industriels, c'est-à-dire à 5 et 10 %, avec 50 % d'humidité. Le catalyseur est utilisé selon une proportion de 1 à 2 % (p/p) de métal par rapport au produit à hydrogéner et de préférence selon une proportion comprise entre 1,4 et 1,6 %.

La réaction est conduite en présence d'un acide, par exemple choisi parmi l'acide sulfurique, phosphorique ou acétique, et de préférence en présence d'acide phosphorique ou acétique. L'acide est avantageusement introduit en des proportions variant de 0,5 à 2,5 % molaire par rapport au produit à hydrogéner et de préférence selon une proportion d'environ 1,5 %.

La réaction est effectuée dans un solvant protique parmi lesquels on peut citer les alcools inférieurs notamment le méthanol et l'éthanol, le monoglyme (éther méthylique de l'éthylèneglycol), le monoisopropylglycol et le 1-méthoxy-2-propanol, le méthanol ou l'éthanol étant préférés.

La température de la réaction peut être comprise entre 50 et 100°C et de préférence autour de 85°C.

On peut récupérer le composé hydrogéné (V) sous forme solide par simple précipitation dans l'eau.

Etape 4 :

Cette dernière étape consiste à O-substituer la fonction hydroxyle libre du composé (V) précédemment obtenu à l'étape 3 et à déprotéger la fonction amine.

Pour cela, on utilise avantageusement un composé, de type chlorure, de formule R^1Cl , approprié selon le composé (I) final désiré, que l'on fait réagir avec le composé (V) en présence d'une base telle que NaOH, KOH, Na_2CO_3 ou K_2CO_3 , en particulier K_2CO_3 .

Cette réaction se fait dans un solvant aprotique comme l'acétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide (DMF), avantageusement dans le diméthylformamide à une température comprise entre 50 et 100°C, de préférence de l'ordre de 60°C.

Le temps de réaction est généralement compris entre 4 et 8 heures, en moyenne entre 5 et 6 heures.

On utilise avantageusement un excès de chlorure (R^1Cl), compris entre 1, 4 et 1,9 équivalents, de préférence 1,5 équivalents.

La base est utilisée avec un excès de 1 à 2 équivalents, de préférence 1,7 équivalents.

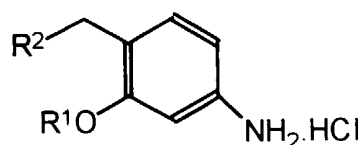
Le produit 0-substitué en position 3 peut ne pas être isolé, auquel cas il est directement mis en réaction avec une base pour la déprotection de la fonction amine.

On le fait alors réagir avantageusement avec 5 équivalents de base, par exemple NaOH ou KOH, dans un solvant hydroxylique choisi de préférence parmi l'eau, l'éthanol, le 2-méthoxyéthanol (Méthylcellosolve), le 1-méthoxy-2-propanol.

La réaction dure de 8 à 12 heures entre 85 et 115°C.

On obtient ainsi le composé (I).

Selon l'invention, on prévoit avantageusement une purification de cet intermédiaire (I) par exemple par précipitation en formant le chlorhydrate correspondant :



Les composés de formule (I) constituent des intermédiaires de synthèse particulièrement utiles dans la préparation d'esters d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques ou analogues.

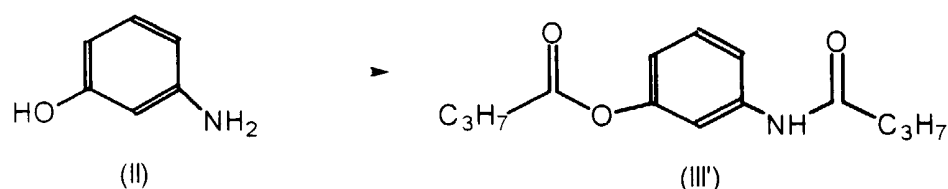
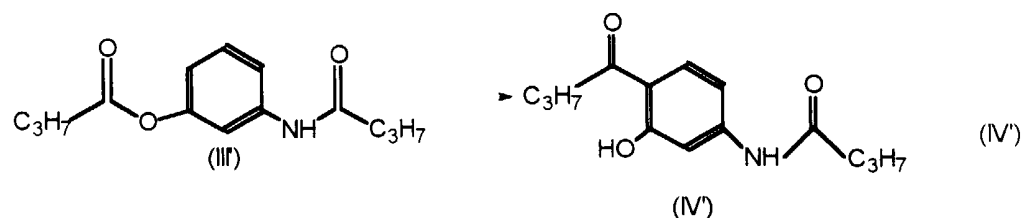
Ces esters sont généralement obtenus par réaction d'un composé de type dialkylalcoxyalkylidènemalonate avec un composé du type aniline substituée de formule (I) suivi d'une cyclisation comme cela est décrit notamment dans le document FR-A-1 487 336 précité.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) pour l'obtention de tels dérivés.

Elle a encore pour objet un procédé de préparation de tels dérivés de quinoléine, notamment d'esters d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques, mettant en oeuvre les étapes du procédé précédemment décrit.

Le procédé selon l'invention s'applique plus particulièrement à la synthèse de la 3-(benzyloxy)-4-(n-butyl)-aniline de formule (I') qui constitue un intermédiaire clef dans la synthèse du Méthylbenzoquate.

L'invention est illustrée à l'aide des exemples donnés ci-après à titre non limitatif.

EXEMPLES**Exemple 1 : Préparation de la 3-(benzyloxy)-4-(n-butyl)-aniline (I').**5 Etape 110 Etape 2

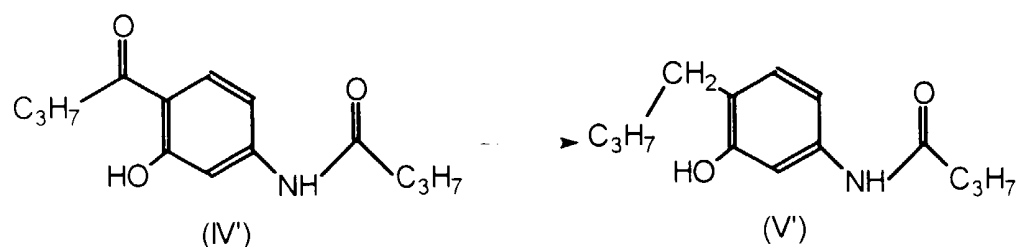
On soumet l'ester phénolique issu de l'étape 1 à un réarrangement de Fries, en utilisant deux équivalents d' AlCl_3 à 99 % par rapport au métaaminophénol de départ.

15 Pendant l'addition du chlorure d'aluminium, la température est maintenue à $65^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ puis on l'élève jusqu'à 130°C .

On rajoute alors 0,15 équivalent de chlorure de butyryle et on maintient le mélange réactionnel à $125\text{-}130^\circ\text{C}$ pendant 45 minutes.

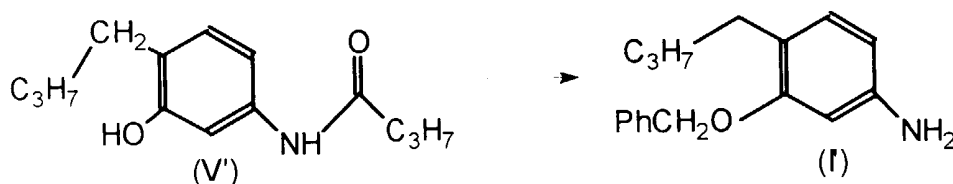
20 Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé dans un mélange eau-propanol-mono ou dichlorobenzène

Le produit réarrangé (IV') cristallise et peut être isolé par...

Etape 3

Dans un réacteur Sotalem inox de 100 cc, on charge successivement 4.5 g du produit (IV') issu de l'étape 2, 1.1 g de Pd/C à 10 % avec 50 % d'humidité, 40 ml d'EtOH absolu et 1.77 g d'une solution éthanolique d'acide phosphorique (1.47 % P/P dans l'éthanol absolu). Après fermeture, le système est purgé à l'azote et 3 fois avec de l'hydrogène avant de fixer la pression à 12 bars. L'agitation (1500 tours/minute) et le chauffage sont alors mis en route. A partir de 50°C, on note la diminution de la pression de dihydrogène. On regonfle le réacteur à 12 bars dès que la pression atteint 7,5 bars. La température continue à monter jusqu'à 85°C. dès que l'on ne note plus de diminution de pression, on arrête le chauffage, on laisse redescendre la température à 25°C, le dihydrogène est dégazé avec précaution et l'on effectue une purge à l'azote. La masse réactionnelle est filtrée sur fritté afin de récupérer le catalyseur. Le filtrat est neutralisé avec de la soude N/2. On porte ensuite ce filtrat 15 minutes au reflux de l'éthanol et l'on verse dans 200 ml d'eau froide. Le produit précipite, on laisse agiter une demi journée et on filtre sur buchner. On récupère 3,54 g de produit hydrogéné. La pureté en HPLC est de 90 % d'où un rendement en produit pur de 75 %.

Etape 4



Dans un réacteur de 100ml muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 3 g (12,7 mmol) du composé (V') issu de l'étape 3, 15 ml de DMF, 3,6 g de K₂CO₃ (26 mmol) et 3 g de chlorure de benzyle (24 mmol). On agite à 60°C pendant 6 heures. On filtre K₂CO₃, on concentre sous vide, on monte la température jusqu'à 125°C. On rajoute 15 ml d'éthanol que l'on élimine ensuite par distillation sous vide.

On rajoute encore 15 ml d'éthanol et on chauffe à 80-85°C 30 minutes sous azote. On refroidit à 30°C et on rajoute 3 g de KOH (53 mmol) dans 3 ml d'eau. On laisse agiter sous azote à 85°C toute une nuit.

On distille jusqu'à une température interne de 115°C. On laisse refroidir et on rajoute de l'eau et du toluène. On sépare, on extrait la phase aqueuse, on réunit les phases organiques et on amène à sec.

On rajoute 15 ml de toluène, 2 ml d'isopropanol et 5 ml d'HCl à 33 %. On chauffe sous agitation à 70°C 30 minutes à 1 heure puis on laisse refroidir.

toute une nuit. On filtre les cristaux obtenus, on lave avec 10 ml de toluène et 15 ml d'eau. On sèche à 60°C et on récupère 2,75 g du produit (I') sous forme de chlorhydrate de pureté cristalline évaluée par HPLC supérieure à 97 %. Rendement : 74 %.

5

Les exemples 2 à 5 illustrent des variantes de réalisation de l'étape 3 du procédé selon l'invention. Les autres étapes peuvent être réalisées comme à l'exemple 1.

10

Exemple 2 :

Dans un réacteur Sotalem inox de 100 cc, on charge successivement 4,5 g de BuHBP, 1,35 g de Pd/C à 10 % avec 50 % d'humidité, 20 ml de MeOH spectrosol et 1,25 g d'une solution méthanolique d'acide phosphorique (1,47 % P/P dans le MeOH spectrosol). On procède comme dans l'exemple 1. On récupère 3,71 g de produit hydrogéné. La pureté en HPLC est de 92 % d'où un rendement en produit pur de 80 %.

15

Exemple 3 :

Dans un réacteur Sotalem inox de 100 cc, on charge successivement 4,5 g de BuHBP, 1,49 g de Pd/C à 10 % avec 50 % d'humidité, 20 ml de MeOH spectrosol et 0,63 g d'une solution méthanolique d'acide phosphorique (1,47 % P/P dans le MeOH spectrosol). On procède comme dans l'exemple 1. On récupère 3,77 g de produit hydrogéné. La pureté en HPLC est de 93 % d'où un rendement en produit pur de 83 %.

20

25

Exemple 4 :

Dans un réacteur Sotalem inox de 300 cc, on charge successivement 13,5 g de BuHBP, 4,47 g de Pd/C à 10 % avec 50 % d'humidité, 60 ml de MeOH spectrosol et 5,64 g d'une solution méthanolique d'acide phosphorique (1,47 % P/P dans le MeOH spectrosol). On procède comme dans l'exemple 1. On précipite dans 600 ml d'eau froide. On récupère 12 g de produit hydrogéné. La pureté en HPLC est de 96 % d'où un rendement en produit pur de 90 %.

30

Exemple 5 :

Dans un réacteur Sotalem inox de 100 cc, on charge successivement 4,5 g de BuHBP, 1,49 g de Pd/C à 10 % avec 50 % d'humidité, 20 ml de méthoxypropanol-2 et 1,88 g d'une solution d'acide phosphorique (1,47 % P/P dans

35

le méthoxypropanol-2). On procède comme dans l'exemple 1. On récupère 3,93 g de produit hydrogéné. La pureté en HPLC est de 70 % d'où un rendement en produit pur de 65 %.

5 Les exemples 6 et 7 illustrent des variantes de réalisation de l'étape 4 du procédé selon l'invention. Les autres étapes peuvent être réalisées comme à l'exemple 1

Exemple 6 :

10 Dans un réacteur de 100 ml muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 3 g (12,7 mmol) du composé (V') issu de l'étape 3, 15 ml de DMF, 3 g de K_2CO_3 (21,6 mmol) et 2,4 g de chlorure de benzyle (19,2 mmol). On agite à 60°C pendant 6 heures. On filtre K_2CO_3 , on concentre sous vide, on monte la température jusqu'à 125°C. On rajoute 15 ml d'éthanol que l'on élimine ensuite par distillation sous vide.

15 On rajoute 25 ml de 2-méthoxyéthanol et 3,6 g de KOH (63,6 mmol). On laisse agiter sous azote à 120°C toute une nuit. On concentre, on laisse refroidir et on rajoute de l'eau et du toluène. On sépare, on extrait la phase aqueuse, on réunit les phases organiques et on amène à sec.

20 On rajoute 15 ml de toluène, 2 ml d'isopropanol et 5 ml d'HCl à 33 %. On chauffe sous agitation à 70°C pendant 30 minutes puis on laisse refroidir toute une nuit. On filtre les cristaux obtenus, on lave avec 10 ml de toluène et 15 ml d'eau. On sèche à 60°C et on récupère 3 g de chlorhydrate de 3-(benzyloxy)-4-(n-butyl)-aniline.

Rendement : 75 %.

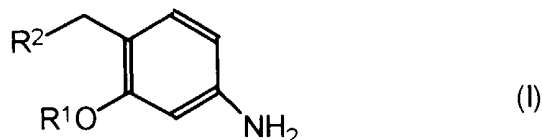
25 **Exemple 7 :**

On procède comme à l'exemple 6 mais en utilisant du 1-méthoxy-2-propanol (MPG) au lieu du 2-méthoxyéthanol.

Rendement : 81 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivante

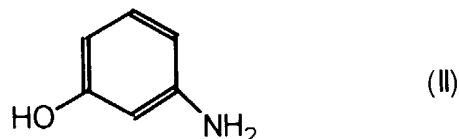


dans laquelle :

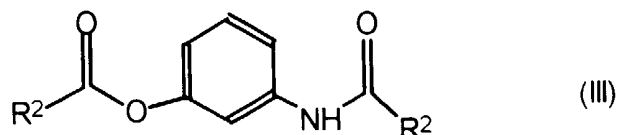
– R^1 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_{10} ; un groupe aralkyle dans lequel la partie alkyle est linéaire et comprend de 1 à 3 atomes de carbone et la partie aryle est choisie parmi les groupes phényle, substitués ou non, notamment par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_3 , par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux nitro.

– R^2 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié en C_1 - C_{16} caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

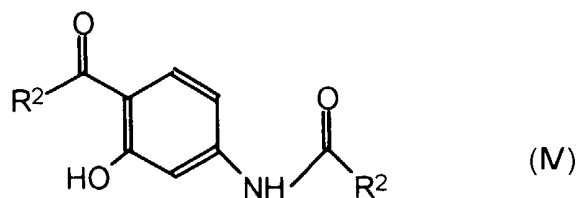
1) acyler la fonction amine et la fonction hydroxyle du métaaminophénol de formule (II) suivante :



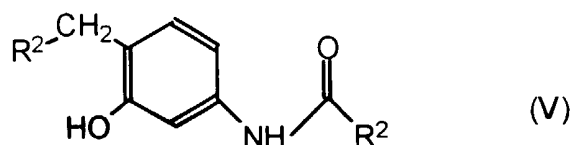
à l'aide du même réactif d'acylation dérivé du groupe $R^2C=O$, en une seule étape, pour former un composé de formule (III) :



2) réaliser une réaction de transposition de Fries en chauffant le composé (III) résultant en présence d'un catalyseur de type Friedel et Crafts pour former le composé (IV) suivant :



3) réduire sélectivement la fonction carbonyle en position 4 du composé (IV) obtenu, pour former le composé (V) suivant :



4) O-alkyler la fonction hydroxyle et déprotéger par hydrolyse en milieu basique la fonction amine du composé (V) pour conduire au composé (I) désiré

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le réactif d'acylation dans l'étape 1, est un anhydride de formule $(R^2-C=O)_2O$.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le réactif d'acylation dans l'étape 1, est un chlorure d'acide de formule R^2COCl .

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le réactif d'acylation, dans l'étape 1, est utilisé en quantité au moins stoechiométrique par rapport au métaaminophénol (II) de départ, et de préférence en quantité d'au moins 2 équivalents.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant pour l'étape 1 est formé par le réactif acylant lui-même associé à l'acide carboxylique correspondant.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé dans l'étape 2, est le chlorure d'aluminium $AlCl_3$.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réduction sélective à l'étape 3 est effectuée par hydrogénation catalytique.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation est constitué de palladium sur charbon, de préférence à 5-10 %, avec un taux d'humidité de l'ordre de 50 %.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisé en ce que l'hydrogénation est réalisée dans un solvant protique choisi de préférence parmi les alcools inférieurs, notamment le méthanol et l'éthanol, le monoglyme, le monoisopropylglycol et le 1-méthoxy-2-propanol.

5 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le solvant protique est choisi parmi le méthanol et l'éthanol.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce que la pression de dihydrogène est comprise entre 4 et 20 bars et est de préférence de l'ordre de 12 bars.

10 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que l'hydrogénation est réalisée en présence d'un acide, de préférence choisi parmi l'acide phosphorique, l'acide sulfurique et l'acide acétique, selon une proportion de 0,5 à 2,5 %.

15 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 50 et 100°C, et est de préférence 85°C.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la fonction hydroxyle est O-substituée à l'aide d'un chlorure d'acide R^1Cl .

20 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le groupe R^1 est choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, cyclopropylméthylène, 3-phénylpropyle, p-méthylbenzyle, p-chlorobenzyle, o-chlorobenzyle, o,p-dichlorobenzyle, p-nitrobenzyle, décyle et représente plus préférentiellement encore le groupe benzyle.

25 16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le groupe R^2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , linéaire ou ramifié, et est choisi de préférence parmi les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, pentyle, 1-éthylpropyle, hexyle et représente plus préférentiellement encore le groupe n-propyle.

30 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, lorsqu'il est appliqué à la synthèse de la 3-(benzyloxy)-4-(n-butyl)-aniline (I'), il comprend les étapes consistant à :

35 1) acyler la fonction amine et la fonction hydroxyle du métaaminophénol (II) à l'aide d'anhydride butyrique pour former le composé de formule (III'), correspondant au composé (III) dans lequel R^2 représente le groupe n-propyle ;

2) réaliser une réaction de transposition de FRIES du composé (III') résultant en présence de chlorure d'aluminium, pour former le composé de formule (IV') correspondant au composé (IV) dans lequel R^2 est le groupe n-propyle ;

5 3) réaliser une hydrogénation catalytique sélective en présence de palladium sur charbon à 10 % et à 50 % d'humidité dans le méthanol, en milieu acide pour obtenir le composé de formule (V') correspondant au composé (V) dans lequel R^2 représente le groupe n-propyle ,

4) faire réagir le composé (V') résultant avec du chlorure de benzyle puis hydrolyser le mélange réactionnel.

10 18. Procédé de préparation d'esters d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation d'une aniline disubstituée (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 545025
FR 9707444

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée				
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes					
D,A	FR 1 487 336 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES) 12 octobre 1967 * page 6, colonne de gauche, ligne 30 - colonne de droite, ligne 40; revendication 17 *	1,18				
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 16, 17 avril 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 136814r, M. D. BHAVSAR ET AL: "Synthesis of hydroxy-arylketones as UV-absorbers" page 77; XP002057736 * abrégé *	1				
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 21, 21 mai 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 197775s, V. G. SYROMYATNIKOV ET AL: "Fries rearrangement in (N-acylamino)phenyl(meth)acrylates" page 654; XP002057737 * abrégé *	1				
A	--- EP 0 052 280 A (FISONS) 26 mai 1982 * revendication 1 *	1				
Date d'achèvement de la recherche		Examineur				
4 mars 1998		Voyiazoglou, D				
<table border="0"><tr><td>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</td><td>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</td></tr><tr><td>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</td><td></td></tr></table>			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire						

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C19)